

METABOLISMO DEL ETANOL: COMPARACIÓN DEL EFECTO DE LAS GRASAS SATURADAS E INSATURADAS EN LA REDUCCIÓN DE PROBLEMAS HEPÁTICOS INDUCIDOS POR EL ALCOHOL

JUAN CARLOS CARMONA H.*

Resumen

El alcohol en su proceso metabólico, en el ser humano, aporta compuestos oxidantes altamente reactivos, el acetaldehído y los derivados de los citocromos son algunos de ellos. La reacción que estos compuestos hace con macromoléculas como las proteínas y los lípidos son determinantes en diferentes desequilibrios bioquímicos. El consumo de grasas y de alcohol (términos alcohol, etanol y bebidas alcohólicas se emplean indiferentemente en este trabajo) en exceso está directamente relacionado con diferentes hepatopatías. Las grasas saturadas e insaturadas juegan un papel importante en la explicación de las rutas metabólicas del alcohol y los daños hepáticos que causa. Este artículo se enfoca en la comparación de varias dietas, aplicadas en ratas, con contenidos de grasas saturadas (combinación de cebo de res y triglicéridos de cadena media) e insaturadas (aceites poliinsaturados y alto contenido de carbohidratos). Con el fin de hacer referencia a una comparación investigativa trabajada recientemente. En esta revisión se espera que el lector se de cuenta del beneficio, a nivel hepático, que las grasas saturadas ofrecen en lo relacionado al metabolismo del alcohol, haciendo un urgente llamado de atención en cuanto a la inclusión desmedida de bebidas alcohólicas y grasas en nuestra dieta. Los hábitos alimenticios generales de los colombianos y el consumo de alcohol hacen necesario un rápido entendimiento y aceptación de los efectos negativos que traen el consumo de grasas y bebidas alcohólicas en exceso.

Palabras clave: bioquímica de lípidos, grasas saturadas e insaturadas, alcoholismo, hepatopatías.

ARCH.MED. (Manizales); 8 (1) :55-62

* Químico, B.S. in Chemistry Texas Wesleyan University, Especialista en Educación Ambiental Universidad El Bosque
Profesor Asistente Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad de Manizales.
e-mail: jucaca@umanizales.edu.co

Remitido para publicación: 01,10,2007. Aprobado para publicación: 02,04,2008.

Ethanol metabolism: a comparison of the effects of saturated and unsaturated lipids associated to the reduction of hepatopathology induced by alcohol

Summary

Alcohol in its human metabolic process yields several, highly reactive, oxidizing compounds, acetaldehyde and cytochrom systems are good examples. The reaction of these compounds with macromolecules like proteins and lipids are actively present in different biochemical disorders. Alcohol induced hepatopathology is directly related to lipid and excessive alcohol consumption. Saturated and unsaturated fat play an important role in understanding the metabolic pathways of alcohol and the different types of liver damage it causes. This study is focused on a comparison of diets, used on rats, containing saturated fat (beef tallow: medium chain triglycerides) over a model with unsaturated fat (polyunsaturated oil and high carbohydrate contents). Unbalanced Colombian normal eating and drinking habits call for a prompt recognition and acceptance of the greatly negative effects fat and excessive alcohol consumption can bring.

Key words: *lipid metabolism, saturated and unsaturated fat, alcohol abuse, hepatopathology.*

ARCH.MED. (Manizales); 8 (1) :55-62

Introducción

El alcohol puede ser metabolizado en el organismo humano en varios órganos, incluyendo el estómago, intestino delgado y cerebro; cuantitativamente, la mayor parte de este metabolismo se hace en el hígado, por medio de dos sistemas oxidativos. La enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) representa una forma de oxidación y utilización del etanol y el citocromo P450 es el encargado de la otra ruta metabólica para el alcohol¹. En el primer proceso de oxidación participa la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) apoyando todo el proceso de oxido-reducción (transporte electrónico) y participando como aceptor de hidrógenos. La segunda ruta metabólica contiene un grupo de enzimas conocidas como citocromo P450 y su componente particular, el

cual es directamente estimulado por el etanol, denominado CYP2E1. Este componente es metabólicamente activo aún en ausencia del alcohol y forma pequeñas cantidades de especies reactivas oxidantes (ROS), o radicales libres, en el proceso oxidativo. El abuso de bebidas alcohólicas aumenta notoriamente la cantidad de ROS generados por los citocromos, lo cual puede llegar a ocasionar daños en la membrana celular, posteriormente afectando la célula².

Además de los componentes oxidantes altamente reactivos, radicales libres, que se originan en el hígado durante el proceso metabólico del alcohol, se produce acetaldehído que también es un sustrato agresivo en su forma de reaccionar. Los productos de este metabolismo reaccionan con proteínas y otras macromoléculas para formar complejos reactivos. Al último grupo de compuestos o complejos reactivos

se les atribuye el impedimento que tienen algunas proteínas de reaccionar y participar normalmente en este proceso oxidativo. La formación de estos complejos puede ser causante del daño hepático observado en alcohólicos y estos complejos se encuentran presentes en la inflamación del hígado, esteatohepatitis, causada por la acumulación de grasa en el hígado en este tipo de pacientes³.

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas altera el metabolismo de los lípidos, en especial de los triglicéridos. El perjuicio más común, que se da no solo en nuestra comunidad, sino a escala mundial, es la acumulación de grasa en el hígado o esteatosis, evidenciado con la aparición de pequeñas acumulaciones de grasa al interior de los hepatocitos, con lo que el núcleo de dichas células se ve desplazado hacia la parte periférica de las mismas. Esta enfermedad está asociada con la hiperlipidemia, la cual conduce al desarrollo de la cirrosis, también llamada cirrosis micronodular, "se presenta con cicatrización difusa fina, pérdida bastante uniforme de hepatocitos y nódulos pequeños de regeneración"⁴. Las diferentes enfermedades hepáticas inducidas por el consumo excesivo de bebidas alcohólicas tienen gran relevancia en lo relacionado con el metabolismo de las grasas saturadas o insaturadas. Este estudio hace hincapié en el metabolismo de las grasas de la dieta que puede ser favorable en la prevención de las enfermedades ya mencionadas. Varios estudios reportan el beneficio que traen algunas grasas saturadas en lo relacionado al metabolismo del alcohol; se presentan aquí resultados, comparando los efectos causados por el etanol en roedores, los cuales fueron sometidos a diferentes modelos dietéticos, algunos con grasas saturadas y otros con grasas insaturadas.

La aplicación del presente trabajo se puede ver reflejada en el campo nutricional y en la prevención de muchas alteraciones en el metabolismo hepático de los lípidos. Es de anotar que las cifras de alcoholismo en Colombia son una muestra de la necesidad que hay

para investigar más sobre las consecuencias médicas que existen entre el consumo de grasas y bebidas alcohólicas. Promediando las cifras colombianas de alcoholismo, medidas por departamentos, se llega a la alarmante noticia que el porcentaje de alcoholismo para mediados de la pasada década de los 90 era de 17,3, incluyendo en ésta el porcentaje de personas que corren un alto riesgo de llegar a ser alcohólicos. Este promedio nacional en comparación con el caso Caldas no se aleja lo suficiente como para creer que el problema no es local; el departamento de Caldas para 1993 reporta un porcentaje total de 15,1, incluyendo las personas alcohólicas y las que están en peligro de llegar a serlo⁵. Para el 2003 en Manizales la principal causa de mortalidad (en todas las edades) fue el infarto agudo del miocardio, alcanzando un 14,7% del total de muertes, representado en 328 casos. Teniendo en cuenta que uno de los principales factores de riesgo es el consumo de alcohol y dietas desbalanceadas con alto contenido de carbohidratos, es importante considerar la posibilidad de educar mas a la comunidad en estos aspectos con el fin de aportar a una mejor calidad de vida.

"Un número importante de muertes puede ser aún prevenido atendiendo en forma especial los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida de la comunidad (formas de solución de conflictos, consumo de cigarrillo, alcohol, dietas inapropiadas de elevado colesterol, hipertensión arterial, estrés, sedentarismo entre otros)"⁶. El panorama internacional en relación al tema muestra datos alarmantes y nada envidiables; es necesario que los estados, a través de sus ministerios de salud hagan mas énfasis en la orientación acerca de los riesgo y daños que ocasiona el consumo excesivo y prolongado de bebidas alcohólicas.

Estudios canadienses, de la segunda mitad del siglo pasado muestran un preocupante ascenso en el consumo promedio de alcohol en personas mayores de 15 años; con promedios de consumo de 6,7 litros por persona en la década de 1950 y un incremento dramático

para los años 70 de casi 3 litros persona (10,6 litros/persona) y finalmente una nivelación descendente para el año 2000 de 8,0 litros por persona. Este estudio estima que la mortalidad por casos de cirrosis en la población canadiense se marcó más drásticamente en regiones donde se presentó más consumo de alcohol y también es usado como un indicador de los efectos negativos, en el organismo humano, por el abuso de bebidas alcohólicas⁷.

Estudios similares realizados en Estados Unidos arrojan resultados, para 1995, en el consumo promedio por persona de 9,5 litros⁸.

En comparación, investigaciones recientes con casos registrados en el viejo continente, en periodos semejantes (1960-2002), reportan promedios mortales por cirrosis, en nueve países del este europeo, significativamente enlazados con la población consumidora de alcohol. Un aumento per cápita de 1 litro en promedio estiman es la causa de 3 a 4 muertes por 100.000 consumidores hombres y una muerte adicional en mujeres⁹. Específicamente en el Reino Unido, en el periodo de estudio entre 1973-2001 se reporta un consumo promedio per capita de 9,3 litros en 1995 y 11,5 litros en el año 2002. Los niveles de mortalidad por cirrosis en 100.000 pacientes aumentaron lentamente de 5,0 en 1973 a 7,6 en 1993 y el cambio escandaloso se dio en el año 2002 con un aumento a 15,4 en el promedio de mortalidad por cirrosis¹⁰.

Las consecuencias biomédicas que trae consigo el alcoholismo son de daño en diferentes órganos y aumento de riesgo de cáncer. Debido a la gran facilidad de absorción que tiene el alcohol este perjudica varias partes del tracto digestivo, por ejemplo boca, faringe, laringe y esófago, como también hígado y páncreas, además cardiopatías, cirrosis, convulsiones, deficiencia nutricional, degeneración cerebral y otros desordenes neurológicos, los cuales incluyen delirium tremens, demencia, disfunción sexual y amenorrea, definida según Harrison, como "la falta de menstruación durante seis

meses en una mujer que antes menstruaba periódicamente"⁴. Como si fuera poco, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas puede ocasionar también gastritis, hepatitis, intoxicación y neumonía, además de ocasionar problemas psicológicos y sociales, entre otros⁵. La hiperlipidemia alcohólica está asociada principalmente con el aumento en la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las de baja densidad (LDL) y lo cual se correlaciona positivamente con un aumento en los triglicéridos del plasma y los niveles de colesterol. Las alteraciones lipídicas atribuidas al alto consumo de alcohol están frecuentemente asociadas a un aumento en los factores de riesgo para la enfermedad coronaria, comúnmente observada en alcohólicos crónicos. El estudio in-vivo de las alteraciones del metabolismo hepático de los lípidos causados por el etanol no ofrece un acercamiento eficaz o apropiado, debido a los inconvenientes que se pueden presentar por variabilidad de los individuos o interacciones fisiológicas con otros órganos. Sin embargo, los estudios controlados in-vitro ofrecen una vía alternativa para el estudio de los efectos del etanol; permitiéndonos analizar situaciones concernientes al metabolismo hepático del alcohol y los lípidos¹¹.

Resultados

La alimentación claramente juega un papel importante en la naturaleza de las patologías hepáticas asociadas con el consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Muchos pacientes alcohólicos se encuentran en estado de desnutrición, por ingesta insuficiente de nutrimentos, como carbohidratos, lípidos, proteínas y vitaminas, desequilibrio nutricional definido como Malnutrición Tipo II¹². El otro caso es debido a que el alcohol en su proceso metabólico impide que el organismo absorba, digiera y use apropiadamente los nutrientes de la dieta. Por consiguiente, estos pacientes frecuentemente presentan deficiencias en su metabolismo de

proteínas y vitaminas, en particular la vitamina A, responsable en procesos de crecimiento y reproducción¹³, lo cual puede contribuir al desarrollo de enfermedades hepáticas y serios desórdenes metabólicos inducidos por alto consumo de bebidas alcohólicas.

El consumo excesivo y frecuente de alcohol no solo afecta la dieta del consumidor, sino también su proceso metabólico, ya que a pesar de una buena alimentación la persona puede experimentar absorción inadecuada de nutrientes desde el tracto gastrointestinal a la sangre. Los dos principales alimentos considerados en este caso son las proteínas y las vitaminas. El alcohol puede interferir con la absorción y uso de aminoácidos produciendo una baja síntesis de albúmina, la cual conlleva a la reducción en el aprovechamiento de vitaminas¹⁴. Con respecto a los lípidos y carbohidratos, altos contenidos de grasa y bajos niveles de carbohidratos en la dieta pueden influenciar el grado de hepatopatía y peroxidación lipídica, posiblemente debido a que la inducción del sistema de citocromo P450 (particularmente su forma CYP2E1) por el etanol, se reduce cuando en la alimentación se incluyen altas cantidades de carbohidratos¹⁵.

El significado toxicológico del CYP2E1 fue apreciado inicialmente cuando se demostró que la enzima era responsable del metabolismo de muchos compuestos tóxicos y de que su toxicidad aumentó después de haber sido activada o inducida la enzima. Investigaciones hechas en animales a los cuales se les suministró alcohol reportan aumento en el daño químico a los componentes lipídicos de la membrana celular en las células hepáticas, causado por el sistema CYP2E1 con sus radicales libres¹⁶.

Sin embargo, la delineación de influencias dietéticas, la identificación de factores específicos de la dieta y de los mecanismos de acción siguen siendo tema de controversia. Lo anterior es enfatizado especialmente por varios investigadores, como Tsukamoto, French, Lieber y DeCarli¹⁷, quienes en sus trabajos relacionados

con nutrición en la patogénesis inducida por el alcohol y hepatotoxicidad del alcohol han usado diferentes modelos en roedores alimentados con dietas orales e intragástricas, tratando de analizar la variabilidad en los resultados patológicos para el estudio de enfermedades hepáticas inducidas por el alcohol. Por ejemplo, el consumo exagerado de una dieta líquida (como la recomendada por Lieber y DeCarli) con un alto contenido de etanol y carbohidratos, ocasionaron la hepatoesteatosis; pero pocos indicadores de otras patologías. Sin embargo, algunos estudios empleando el modelo de alimentación intragástrico de Tsukamoto-French¹⁷ han reportado que las dietas con altos contenidos de carbohidratos y solo un 50% de energía total proveniente de los lípidos, pueden producir esteatohepatitis caracterizada por una severa y progresiva esteatosis (hígado graso), necrosis focal e inflamación centrilobular de células mononucleares. En contraste, la infusión intragástrica de una dieta con etanol y un alto contenido de carbohidratos (energía total de 35% etanol, 19% carbohidratos, 30% grasa y 16% proteínas) usando un modelo de nutrición enteral total, produjo solo la hepatoesteatosis similar a la vista en el modelo de Lieber DeCarli. Cuando el contenido de carbohidratos de esta dieta fue reducido a menos del 5% de la energía total, se desarrolló una esteatohepatitis. Fuera de esto, cuando se ensayó la reducción de carbohidratos a menos del 5%, en la dieta líquida de Lieber DeCarli, se desarrollaron patologías hepáticas adicionales¹⁷.

Además del papel que juega el contenido de carbohidratos en el desarrollo de enfermedades hepáticas inducidas por el alcohol (EHA), se ha sugerido que el tipo de lípido de la dieta es un factor importante que contribuye al resultado patológico. Particularmente, se propone que los lípidos insaturados de la dieta contribuyen al desarrollo de EHA, relacionando la severidad de la patología con el contenido de ácido linoléico. Nanji y cols.¹¹ reportan que no hubo daño hepático relevante en las ratas alimentadas con etanol y aceite con triglicéridos

de cadena media o cebo de res y que la dieta con lípidos saturados bloqueó la patología inducida por el alcohol. Además de revertir el proceso de inflamación teniendo en cuenta que se continuó suministrando alcohol¹⁸. Se reportaron daños hepáticos más severos por parte de los investigadores que usaron dietas con etanol y lípidos poliinsaturados como el del aceite de pescado.

Las ratas alimentadas con una dieta que contiene grasa saturada están protegidas de daños hepáticos experimentales inducidos por el alcohol; aunque el mecanismo molecular para el fenómeno mencionado es aun tema de discusión. Se alimentaron ratas Sprague-Dawley masculinas usando dietas con y sin etanol. En un grupo control y uno con etanol, el componente graso era aceite de maíz a un nivel de 45% de energía total. En otros grupos el componente lipídico contenía grasa saturada (cebo de res 18% y aceite con triglicéridos de cadena media 82%) la cual sustituyó el aceite de maíz a niveles de 10, 20 y 30% de la energía total, manteniendo el nivel de energía lipídica a 45%.

Después de 70 días, el desarrollo de la patología hepática fue medida a través de la Alanino Aminotransferasa (ALT) plasmática, los marcadores bioquímicos para el estado oxidativo, la composición hepática de ácidos grasos, la expresión y actividad del citocromo CYP2E1 y la expresión del citocromo P450 4A (CYP4A). En las ratas sometidas a la dieta con el aceite de maíz y etanol, la hepatotoxicidad estuvo acompañada de estrés oxidativo. En la medida en que aumentó el contenido de grasa saturada, todas las medidas de patología hepática y estrés oxidativo fueron disminuyendo progresivamente, incluyendo el caso de hígado graso (esteatosis). Por consiguiente, la grasa saturada protegió a las ratas de daños hepáticos causados por el alcohol¹⁷.

Los cambios en la composición lipídica de la dieta no alteraron el metabolismo del etanol o la inducción de CYP2E1, pero los niveles he-

páticos de CYP4A aumentaron marcadamente en las ratas sometidas a la dieta con lípidos saturados. Esta dieta también disminuyó los triglicéridos del hígado, los ácidos grasos libres poliinsaturados y la concentración total de ácidos grasos libres. Además se dió un aumento en la resistencia de la membrana contra el estrés oxidativo usando la dieta con grasa saturada. La reducción de la esteatosis alcohólica se asoció a la reducida síntesis de ácidos grasos en combinación con el aumento de la oxidación de los mismos, catalizada por el CYP4A y a los efectos en la exportación de lípidos¹⁷.

El alcohol aumenta la concentración de triglicéridos y de ácidos grasos libres sin importar el contenido de grasa en la dieta. Los contenidos de triglicéridos y ácidos grasos libres disminuyeron en forma sustancial en el grupo control al cual se le aumentó el suministro de grasa saturada. En las ratas alimentadas solo con dietas que contenían aceites de maíz (ácido palmítico 16:0) se marcó el mayor incremento de los ácidos grasos, a causa del alcohol. Es interesante notar que en la medida en que se aumentó el contenido en la dieta de grasa saturada, la acumulación del ácido palmítico (16:0) y de triglicéridos disminuyó, en el hígado de las ratas expuestas al alcohol. Además, a pesar de que la fuente de grasa saturada fue 82% aceite conteniendo triglicéridos de cadena media, compuestos por ácidos grasos C8-C12, no se presentó acumulación en el hígado, de ácidos grasos de cadena media. En la medida en que el contenido de grasa saturada de la dieta aumentó, las concentraciones de ácidos grasos en el hígado, incluyendo los ácidos grasos linoléico y araquidónico, disminuyeron¹⁷.

Discusión

Desde muy temprano en el siglo pasado, la necesidad esencial de vitaminas y minerales en la dieta introdujo la posibilidad de que las variadas patologías inducidas por el consumo

excesivo de bebidas alcohólicas se asociaba mas a las deficiencias en la utilización de estos nutrientes que al propio alcohol y sus derivados metabólicos. En modelos experimentales, donde se utilizaron ratas se ha mostrado que el suministro de etanol combinado en sus dosis diarias de agua causa poco aprovechamiento, no solo del agua, sino también de nutrientes, lo cual conllevó a estados de deshidratación y crecimiento deficiente. En ratas donde su alimento se suministró vía intragástrica, se mostró poco aumento de peso y la necrosis centrilobular del hígado se indujo en ratas con altos contenidos de etanol en su dieta; lo que no sucedió con las que se les dio cantidades isoenergéticas de dextrosa. Estos aspectos experimentales ofrecen un estudio detallado en los aspectos secuenciales para las diferentes hepatopatías⁸.

Lo que se puede inferir de la patología hepática, inducida por el alcohol, es que se presenta un indicador directo del efecto en el metabolismo de las grasas saturadas, situación que no ocurre en el caso de las grasas insaturadas. El peso corporal disminuyó en forma directamente proporcional al aumento en el contenido de grasa saturada en la dieta, a pesar del consumo isocalórico de energía total. Esta reducción significativa del crecimiento y peso corporal en las ratas, asociada con el etanol en el grupo al que se le suministró lípidos poco saturados, no se presentó en el grupo alimentado con grasas saturadas. El hígado de las ratas alimentadas con etanol y un bajo nivel de carbohidratos demostró una hiperplasia significativa en todos los niveles de grasa saturada. No se presentaron cambios patológicos en el hígado del grupo para control. La evaluación patológica reveló la presencia de esteatosis micro y macrovesicular e infiltrados inflamatorios de monocitos y granulocitos polimorfonucleados, además de un aumento en los niveles plasmáticos de ALT en las ratas alimentadas con alcohol y bajo contenido de carbohidratos (dietas altas en lípidos insaturados). En la medida en que se aumentó el contenido de grasa saturada en

la dieta, los resultados de patología hepática y niveles de ALT disminuyeron. Con una dieta de un contenido de grasa saturada al 30% la necrosis hepática inducida por el etanol fue eliminada y la esteatosis micro y macrovesicular, además de la inflamación, estuvieron marcadamente reducidas.

Los aspectos culturales, relacionados con la alimentación y el consumo de bebidas alcohólicas que se practican en este hemisferio, son indicadores muy válidos de la urgente necesidad que hay por comprender mas el metabolismo hepático encargado en estos procesos. Las diferentes enfermedades hepáticas, inducidas por el consumo excesivo de alcohol, como la esteatosis y la cirrosis, son claras muestras de lo anterior. El consumo diario de grasas saturadas o insaturadas, que se incluyen en las diferentes dietas, puede ser perjudicial o benéfico con relación al metabolismo del alcohol. La comparación de varios estudios, aplicando diferentes modelos de dietas como los de Lieber, De-Carli y Tsukamoto-French¹⁷, demuestran el beneficio de las proporciones adecuadas de grasas saturadas (combinación de cebo de res 18% y triglicéridos de cadena media 82%) para reducir hepatopatías causadas por el alcohol. En contraste, en las muestras en las que se utilizó más ácidos grasos insaturados (aceite de maíz, ácido palmítico) se presentó un aumento en la síntesis y acumulación de triglicéridos. Es de resaltar, finalmente, que el porcentaje de energía total para las diferentes dietas aplicadas, se mantuvo igual.

Conclusión

Si bien este trabajo enfatiza en el beneficio que tienen las grasas saturadas sobre las insaturadas, en lo relacionado a enfermedades hepáticas causadas por el excesivo consumo de bebidas alcohólicas es necesario también tener en cuenta que en diferentes condiciones

los beneficios o perjuicios de estas grasas puedan variar. De esta forma, con respecto a problemas relacionados con obesidad o aterosclerosis el efecto de estas grasas saturadas ya no se podría considerar como positivo. Es importante resaltar también que se debe pro-

fundizar aún más, en el campo del metabolismo del alcohol y los lípidos; teniendo en cuenta que son muchos los estudios internacionales sobre el tema que se deben empezar a tomar como base para hacer estudios más localizados a nuestra región y país.

Literatura citada

1. Doria JJ. Alcohol Metabolism. *Alcohol Health Res World* 1997; 21: 4.
2. Morimoto M, Reitz RC, Morin RJ, Nguyen K, Ingelman-Sundberg M, French SW. CYP-2E1 inhibitors partially ameliorate the changes in hepatic fatty acid composition induced in rats by chronic administration of ethanol and a high fat diet. *J Nutr* 1995; 125: 2953-2964.
3. Tuma DJ. Dangerous Byproducts of Alcohol Breakdown – Focus on Adducts. *Alcohol Health Res World*. 2003; 27: 285-289.
4. Braunwald E, Isselbacher KJ, Perrsdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol II, 11ª ed. México: Editorial McGraw-Hill; 1987.
5. Aguirre C, País de Alcohol. Bogotá: Castillo Editorial Ltda.; 1996.
6. Molina DI. Jornadas Saludables 2003-2004. *Arch Med (Manizales)* 2004; 9: 11– 24.
7. Ramstedt M. Alcohol Consumption and Alcohol-related Mortality in Canada, 1950-2000. *Can J Public Health* 2004; 95: 121-126.
8. Lands W. Alcohol and Energy Intake. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1101S-1109S.
9. Ramstedt M, Research Report: Population drinking and liver cirrhosis mortality: is there a link in eastern Europe?. *Br J Addict* 2007; 102: 1212-1223.
10. Mills TC, Liver cirrhosis and alcohol consumption in the U.K.: time series of modeling recent trends. Loughborougn: Department of Economics, Loughborougn University; 2006.
11. Polo MP, De Bravo MG, De Alaniz MJ. Cholesterol Effect of Ethanol on Cell Growth and Cholesterol Metabolism in Cultured Hep G2 cells. *Can J Biochem* 2003; 81: 379-386.
12. Pacheco D. Bioquímica Médica. México. Editorial Limusa, Noriega Editores; 2004.
13. Champe P, Harvey R, Ferrier DR. Bioquímica. Mexico: Editorial McGraw-Hill; 2005.
14. Lieber CS. Relationships Between Nutrition, Alcohol use, and Liver Disease *Alcohol Health Res World* 2003; 27: 220-231.
15. French SW, Morimoto M, Reitz RC, Koop D, Klopfenstein B, Estes K, et al. Lipid Peroxidation, CYP2E1 and Arachidonic Acid Metabolism In Alcoholic Liver Disease Rats. *J Nutr* 1997; 127: 907S-911S.
16. Koop DR. Effects on the Cell: A Focus on Reactive Oxygen Generation by the Enzyme Cytochrome P450 2E1. *Alcohol Health Res World*. 2006; 29: 274-280.
17. Ronis MJ, Korourian S, Zipperman M, Hakkak R, Badger TM. Dietary Saturated Fat Reduces Alcoholic Hepatotoxicity in Rats by Altering Fatty Acid Metabolism and Membrane Composition^{1,2}. *J Nutr* 2004; 134: 904-912.
18. Nanji AA, Jokelaine NK, Tipoe GL, Rehemtulla A, Dannenberg AJ. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J. Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 638-644.